

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur *R. S. Mach*

Le traitement de l'acidose diabétique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

John TUCKMAN

de

Tampa (USA)

Thèse N° 2406

GENÈVE
Hallwag S.A. • Editeurs
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de M. le professeur *René-S. Mach*, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 18 octobre 1956.

Le doyen : *Eric Martin*.

Thèse n° 2406.

A MES PARENTS



Nous désirons exprimer ici notre vive reconnaissance à M. le Prof. René S. Mach pour son enseignement précieux et pour l'honneur qu'il nous a fait de présider cette thèse.

Nous tenons à exprimer à M. le D^r Alex Muller, chef de clinique, nos vifs remerciements et l'expression de notre gratitude pour les conseils précieux et pour l'aide qu'il nous a apportés dans l'élaboration de notre thèse.

I. Introduction

L'acidose diabétique, l'une des plus graves urgences de la médecine, peut être prévenue et ne survient pas aussi longtemps que l'on est maître du diabète. Cette affection reste néanmoins fréquente ; dans de nombreux hôpitaux, en effet, la proportion des admissions pour diabète imputables à l'acidose dépasse 1,5 % (63). En présence de ce fait, force est de reconnaître que l'acidose diabétique demeure un problème important et de souligner la nécessité d'un diagnostic rapide comme aussi celle de l'institution précoce d'un traitement énergique.

A une certaine époque, l'acidose était considérée comme l'apogée presque inévitable d'une anamnèse de diabète. D'après les statistiques présentées par *Joslin* (63), l'acidose a causé l'exitus chez 63,8 % des patients diabétiques admis entre 1898 et 1914. Entre 1914 et 1922, époque à laquelle le régime de sous-alimentation constituait le traitement essentiel, 41,5 % des malades succombèrent à l'acidose. Après la découverte de l'insuline en 1922, ce pourcentage est tombé considérablement plus bas.

Quelles étaient les chances de guérison d'un malade hospitalisé pour acidose ? (3, 63, 42, 8, 22). Avant la découverte de

l'insuline, si sa réserve alcaline était inférieure à 13 mEq/l, il avait à peu près une chance sur dix de s'en remettre. Après 1922, le taux de mortalité accusa évidemment une diminution très sensible. Joslin relate que de 1922 à 1944, l'acidose ne lui a enlevé que 2,5 % de ses diabétiques. Le New England Deaconess Hospital, où il a recueilli ces données numériques, avait la chance de posséder un personnel très expérimenté et bien équipé ; les hôpitaux qui pouvaient se prévaloir de statistiques pareilles étaient peu nombreux. Une série d'études publiées entre 1936 et 1945 et concernant quelques-uns des plus importants hôpitaux des Etats-Unis, d'Angleterre et de France ont fait ressortir des taux de mortalité de 33, 43, 28, 26, 11 et 20 %. C'était là une situation manifestement défavorable qui ne devait pas tarder à inciter de nombreux chercheurs à concentrer leurs efforts sur ce problème. Les résultats de ces efforts ont été brillants et de nos jours, dans un hôpital bien mené, le taux de mortalité devrait être inférieur à 3 %, proportion qui correspond à celle des patients hospitalisés pour acidose comportant des complications graves telles que des troubles rénaux importants ou des lésions étendues du myocarde (8, 62).

Avant de poursuivre notre étude, il est nécessaire de définir le terme d'acidose. Le malade chez lequel le CO_2 plasmatique (réserve alcaline) est de 10 mEq/l au maximum présentera vraisemblablement tous les symptômes classiques de l'acidose diabétique. Cette définition devrait se fonder uniquement sur la teneur en CO_2 ou mieux encore sur le pH, si le laboratoire est équipé de manière à le déterminer. Nous avons soigneusement évité le terme de coma diabétique et cela pour les raisons suivantes (26, 3, 63, 8) :

1. Des personnes différentes lui donnent des sens divers. Certains auteurs n'en parlent qu'en cas de perte de conscience, tandis que d'autres se bornent à exiger que la teneur en CO_2 tombe à un niveau donné.
2. Cette expression implique la perte de conscience. Toutefois, on constate parfois une teneur en CO_2 voisine de 5 mEq/l sans que la conscience soit abolie. En fait, la perte de conscience n'est pas la seule manifestation de l'acidose, laquelle s'accompagne de déshydratation et de troubles des électrolytes.

3. Le coma n'est que le dernier stade d'une série de perturbations biologiques antérieures, dont la nature est tout aussi grave que celle du coma et qui requièrent un traitement tout aussi énergique.

Les raisons qui précèdent nous ont amené à penser qu'il est préférable de désigner du nom d'acidose diabétique l'affection dont souffrent tous les malades hospitalisés avec une teneur en CO_2 de l'ordre de 10 à 12 mEq/l au maximum, qu'ils aient leur conscience ou non.

L'évolution de l'acidose diabétique est influencée par de nombreux troubles métaboliques qui sont cependant tous subordonnés à un facteur étiologique central : une déficience en insuline. Cette déficience peut découler soit de l'absence de cette hormone, soit de son inefficacité, provoquée par des facteurs tels que l'acidose, des antagonistes hormonaux, des anticorps, des toxines, des enzymes ou des facteurs chimiques qui inhibent le processus enzymatique nécessaire à la sécrétion ou à l'utilisation de cette hormone. Une telle situation aboutit à l'hyperglycémie avec épuisement des réserves hépatiques et musculaires en glycogène, à une chute du CO_2 plasmatique et du pH sanguin et à une déshydratation avec hémococoncentration, appauvrissement en sodium, potassium, magnésium, chlore et phosphore.

On admet que des lésions tissulaires irréversibles expliquent le décès des malades ayant longtemps souffert d'acidose. Les lésions intracellulaires ont été attribuées à un accroissement du catabolisme déclenché par l'acidose, aux effets spécifiques des corps cétoniques, à la déshydratation, aux troubles des électrolytes et enfin l'anoxie.

Pour prévenir ces lésions irréversibles, il importe de modifier l'état du patient le plus tôt possible. Il s'ensuit que le traitement de choix de l'acidose diabétique visera à corriger non seulement l'acidose, mais aussi la déshydratation et les troubles des électrolytes. Dans la présente thèse, nous nous proposons de formuler l'exposé raisonné des mesures à prendre pour atteindre ces objectifs, et de résumer les expériences faites à la Clinique thérapeutique de Genève avec une méthode standard.

II. Exposé du traitement

A. Insulinothérapie

Le traitement de l'acidose diabétique est centré sur l'insuline, sans laquelle il n'est possible de corriger ni le dérèglement du métabolisme cellulaire, ni les phénomènes qui l'accompagnent : hyperglycémie, acidose, déshydratation et troubles des électrolytes.

La posologie de l'insuline dépend du résultat des analyses du sang et de l'urine, ainsi que de l'ensemble du tableau clinique. On recueille les urines par une sonde à demeure et recherche chaque demi-heure leur teneur en glucose et en acétone. Il est indispensable de prélever l'urine par sondage, seul moyen qui permette de connaître l'état urinaire immédiat. En général l'utilisation d'antibiotiques permet de maîtriser facilement le danger d'infection. Quant à l'examen du sang, il faut déterminer toutes les deux ou trois heures les taux de glycémie et de CO_2 plasmatique, et si possible le pH. Par le passé, la teneur en CO_2 était l'élément auquel on attachait le plus d'importance dans le diagnostic de la gravité de l'acidose. Un nombre croissant de laboratoires étant, depuis quelques années, à même de mesurer le pH sérique, on a constaté à plusieurs reprises que la gravité et le pronostic de l'acidose sont souvent en rapport plus étroit avec le pH qu'avec la réserve alcaline (29, 38, 26, 3, 154). En règle générale, la concentration du sérum en ions d'hydrogène est essentiellement placée sous la dépendance du système amortisseur des bicarbonates, ainsi que l'exprime l'équation de *Henderson-Hasselbach* :

$$\text{pH} = K + \log \frac{\text{Na H CO}_3}{\text{H}_2 \text{ CO}_3}$$

L'organisme réagit contre les modifications de l'équilibre acido-basique du plasma grâce à des mécanismes rénaux et pulmonaires. Il se déroule dans le rein deux processus qui aboutissent l'un et l'autre à un accroissement de la réabsorption des bicarbonates. L'un de ces processus entraîne l'élimination d'une urine acide et, par conséquent, le remplacement des bases fixes par des ions d'hydrogène. Dans l'autre de ces processus, le groupe amide de la glutamine se transforme en ammoniacque sous l'action de la glutaminase et l'ion ammo-

nium ainsi formé se substitue au sodium dans l'urine. Dans le poumon, d'autre part, l'acide carbonique s'élimine aisément par l'expiration de CO_2 . On voit qu'il peut facilement se présenter un écart entre le pouvoir éliminateur du CO_2 plasmatique et le pH sérique et qu'il semblerait logique de les déterminer tous deux chaque fois que cela est possible ; il est utile de connaître le CO_2 étant donné le volume important des données recueillies jusqu'ici, alors que le pH renseigne avec plus d'exactitude sur le tableau chimique du milieu extracellulaire.

Avant d'instaurer le traitement par l'insuline, il est indispensable de savoir si le médecin traitant en a administré au malade avant de le faire hospitaliser et d'en établir autant que possible la nature et les doses.

L'insuline utilisée devrait toujours être du type « ordinaire » ou « simple » non seulement pour permettre d'atteindre l'objectif voulu, mais aussi parce que l'acidose diabétique est grave et exige un traitement d'urgence à effet rapide.

Par quelle voie convient-il d'administrer l'insuline ? Par voie intraveineuse puisque le traitement doit agir aussi rapidement que possible. Une partie importante de l'insuline ainsi administrée s'élimine par les reins. Pour qu'une certaine quantité d'insuline déploie ses effets lentement, mais de manière continue, on en pratique simultanément des injections intramusculaires. En cas d'acidose aiguë et prolongée, la dose nécessaire sera élevée, mais il faudra veiller à ne pas en administrer trop par voie intramusculaire, pour éviter la formation d'un dépôt pouvant constituer un danger de réaction hypoglycémique par la suite du traitement.

Pour ce qui est de la posologie de l'insuline, il vaut mieux pécher par excès que par défaut, à condition de guetter la moindre réaction d'hypoglycémie, toujours possible. La bibliographie contient des indications très diverses quant aux doses et aux intervalles à respecter. Selon une méthode très répandue et qui a donné d'excellents résultats (63, 8, 42), la dose administrée à l'adulte lors de l'hospitalisation, dès que le diagnostic d'une acidose de gravité moyenne a été posé, est de 100 U dont 50 par voie intraveineuse et 50 par voie intramusculaire. Par la suite, le médicament sera administré à des intervalles qui varieront selon l'état du patient. En cas d'acidose très grave, on administre 200 U lors de l'admission, dont

100 i. v. et 100 i. m. Il y a lieu de se montrer prudent surtout en pédiatrie, car les enfants se révèlent souvent plus sensibles à l'insuline que les adultes (8). Il en est de même lorsque le diabète avait passé inaperçu jusqu'alors, car on ignore la réaction du malade. Il n'en reste pas moins que les diabétiques sont extrêmement résistants à l'insuline pendant les premières heures du traitement, pendant lesquelles les réactions hypoglycémiques sont très rares. Un auteur est allé jusqu'à administrer 1000 U pendant la première heure sans enregistrer d'effets fâcheux (3).

La dose totale d'insuline nécessaire pour juguler une acidose diabétique varie énormément d'un sujet à l'autre. On a en effet signalé deux cas où des doses de 19 000 et de 50 000 U avaient été nécessaires pour amener la guérison (22, 3). Le plus souvent, on peut toutefois l'obtenir avec des doses comprises entre 200 et 1600 U réparties sur une période de 12 à 24 heures, le malade recevant 40 à 80 % du médicament pendant les trois premières heures (63, 8, 42).

La cause de cette diversité n'est pas connue avec certitude (63), mais on pense que plus l'acidose est grave et le traitement tardif, plus la dose nécessaire est élevée (42). Dans les cas de ce genre, il convient en outre de n'épargner aucun effort pour découvrir un foyer d'infection caché. Certains auteurs soutiennent que l'on se trouve en présence d'un cercle vicieux dans lequel l'acidose inhibe toujours plus la fonction enzymatique, déjà troublée, de la cellule (58, 27). Gagnant ainsi en gravité, l'acidose dérègle toujours davantage les fonctions enzymatiques. D'autres mettent en cause les troubles du métabolisme intracellulaire des électrolytes et notamment ceux du potassium, du phosphore et du magnésium. Une autre hypothèse étiologique a été avancée, celle d'une hypersécrétion des cortico-stéroïdes de la surrénale ou des hormones hypophysaires (35). A une date très récente, enfin, un auteur a affirmé avoir isolé dans le sang un véritable antagoniste de l'insuline (153). A quelque cause que soit due la variété des doses d'insuline requises, il est indispensable, lorsque ces dernières sont élevées, de surveiller étroitement la glycémie et la glycosurie, et cela tout particulièrement en pédiatrie, car, chez les enfants, l'hyperglycémie peut se transformer en hypoglycémie avec une rapidité déconcertante. Au moindre signe de transpiration profuse, de convulsions, de trismus ou

de réactions des extenseurs plantaires, on devrait administrer immédiatement du glucose.

B. Réhydratation et administration de chlorure de sodium

Il n'est pas rare qu'une personne souffrant d'acidose diabétique ait perdu jusqu'à 10 % de son poids corporel lors de l'admission (62). Cette déshydratation est à la fois extracellulaire et intracellulaire et se traduit par la sécheresse de la langue et des muqueuses, la mollesse des globes oculaires, le parcheminement de la peau comme aussi par une élévation des taux des érythrocytes et des protéines plasmatiques.

La déshydratation est due en premier lieu à l'hyperglycémie (18, 88). L'excédent de sucre contenu dans le sang ne peut pas pénétrer dans les cellules, ce qui accroît le pouvoir osmotique du liquide extracellulaire et attire l'eau hors des cellules. En même temps, le sucre qui ne cesse d'être éliminé par les reins entraîne de l'eau et du NaCl. Il s'établit alors une déshydratation extracellulaire qui, si elle n'est pas corrigée, aboutit inévitablement à une diminution du volume circulatoire et à un collapsus cardio-vasculaire. Avant l'apparition de l'acidose et du coma, le malade augmente instinctivement ses boissons, car la déshydratation cellulaire a provoqué un sentiment de soif intense. Mais s'il ne prend pas de nourriture, donc pas de NaCl pendant plusieurs jours, il ne peut pas corriger par des boissons seules, sans apport de sel, sa déshydratation extracellulaire.

Quand l'acidose survient et que le malade perd peu à peu conscience, il ne réclame plus les boissons dont il aurait besoin et ne remplace pas l'eau qu'il continue à perdre par la polyurie, par l'hyperventilation et les urines. En outre, à mesure que l'acidose s'accroît, les reins ne sont plus capables d'acidifier les urines par les mécanismes dont nous avons déjà parlé, et d'épargner ainsi des bases fixes. La diminution du fonctionnement rénal due à la réduction du volume circulatoire inhibe encore les processus qui combattent l'acidose. Par contre, il s'installe une hyperventilation qui tend à faire baisser le CO_2 et atténuer les variations du pH.

Malgré la perte d'importantes quantités de NaCl, on observe souvent chez les sujets déshydratés en état d'acidose, des taux de Na et de Cl plasmatiques au-dessus de la nor-

male ; l'hypernatrémie et l'hyperchlorémie accentuent encore la déshydratation cellulaire. Elle se produit chaque fois que le sujet perd proportionnellement plus d'eau que de sel. La perte d'électrolytes est alors masquée par l'hémoconcentration, c'est pourquoi la déperdition de NaCl ne doit jamais être appréciée par les chiffres dosés dans le sang ; des taux normaux ou trop élevés se rencontrent malgré une perte importante de NaCl, quand le liquide extracellulaire est diminué (31).

Il a été prouvé à de nombreuses reprises que l'on accroît grandement les chances de succès de l'insulinothérapie en corrigeant aussi rapidement que possible les troubles du métabolisme de l'eau et du sel. Dans la pratique, le seul moyen d'y parvenir consiste à administrer d'importantes quantités de liquide par voie parentérale. Ce liquide doit être suffisant pour compenser le déficit tant intracellulaire qu'extracellulaire, et permettre la formation d'urine. On a employé pendant longtemps des solutions isotoniques de NaCl laissant à l'organisme le soin d'éliminer l'excédent de Cl qu'elles contiennent. En effet, la concentration en Cl des solutions dites physiologiques étant de 150 mEq/l, dépasse le taux normal du plasma qui est de 100 à 105 mEq/l. Ces solutions de NaCl sont cependant bien tolérées et la correction du déficit en NaCl est si importante qu'il ne faut pas hésiter à les utiliser quand on ne dispose pas ou qu'on ne sait pas manier les solutions de bicarbonates ou de lactate. Il est cependant préférable d'éviter la surcharge inutile et peu souhaitable en elle-même de Cl que procurent les solutions de NaCl, et y adjoindre une quantité suffisante d'une solution molaire de lactate de sodium, de manière à obtenir un rapport de sodium/chlore de 1,4/1 comme dans le plasma. Mais on obtient ainsi une solution trop concentrée si l'on veut corriger la déshydratation intracellulaire et en donner assez pour augmenter l'excrétion rénale. En particulier quand le sujet n'a pas perdu de grosses quantités de NaCl par des vomissements ou un manque d'alimentation pendant plusieurs jours, il faut utiliser des solutions salines isotoniques ou hypotoniques. On choisira alors une solution de 1000 cm³ de NaCl à 9 ‰ avec 80 cm³ de solution molaire de lactate de sodium dans 500 cm³ d'eau. Cette solution permet d'injecter beaucoup d'eau sans risquer d'administrer trop de sodium (38, 68, 67). Dans la suite du traitement, comme

nous allons le voir plus loin, on ajoutera du sucre et du potassium à cette solution.

Quelle quantité de liquide convient-il d'injecter par voie intraveineuse et à quels intervalles ? Tout dépend des déperditions préalables d'eau et d'électrolytes. Il est important de savoir si le malade a été privé de boissons ou de nourriture pendant plusieurs jours. Il faut rechercher en outre les signes cliniques de déshydratation, les chutes de la tension artérielle et évaluer le degré d'exsiccose du sang. Chaque malade présente un problème individuel pour lequel il convient d'établir soigneusement un bilan des liquides absorbés et éliminés. La quantité de liquide injecté doit souvent atteindre 4 à 5 litres et parfois davantage. On ne risque guère de provoquer une hydratation excessive avec des liquides isotoniques ou hypotoniques quand les reins ne sont pas lésés. Chez les personnes âgées, chez les cardiaques, les personnes atteintes d'affections pulmonaires ou rénales, il faut épier avec soin les signes de l'œdème pulmonaire, et toute augmentation de la tension artérielle afin de suspendre le traitement.

Chez les malades qui ont vomi abondamment et qui ne se sont pas alimentés tout en recevant suffisamment de boissons ou de solutions glucosées, le déficit en NaCl peut être relativement plus grand que celui d'eau. On observe alors de l'hyponatrémie et ces malades ne peuvent corriger leur déshydratation extracellulaire et le collapsus cardio-vasculaire qui l'accompagne, qu'avec un apport suffisant de NaCl. Ce type de malade se rencontre plus rarement depuis que le public et les médecins sont mieux renseignés et envoient les diabétiques en état d'acidose très vite à l'hôpital. *Blum* (1) qui a apporté la première observation d'urémie par manque de sel dans un coma diabétique avait déjà remarqué qu'elle apparaissait chez les diabétiques qui avaient souffert avant d'entrer dans le coma d'une période d'acidose prolongée.

C. Administration d'hydrates de carbone

De l'avis de certains auteurs, l'administration d'hydrates de carbone dans le traitement de l'acidose diabétique accélère la guérison (77, 78). Ils se basent sur le fait que l'infusion de glucose, additionnée d'insuline ou non, accroît l'utilisation de ce sucre par l'organisme, même si cette augmentation est loin d'être suffisante (38, 94, 95, 96). Mais nous avons insisté au

début de cette étude sur le fait que le malade est souvent dans un état de déshydratation grave, précisément à cause des effets de l'hyperglycémie. En procédant à une adjonction de glucose avant que les cellules soient capables de l'utiliser en quantité suffisante, on augmente les forces osmotiques du liquide extracellulaire et de l'urine et aggrave ainsi la déshydratation (19, 131). De plus, l'administration de glucose empêche d'interpréter le taux de la glycémie et d'en déduire la quantité d'insuline à administrer. Il n'est donc pas indiqué d'administrer du glucose dans la phase initiale du traitement tant que les cellules ne sont pas en mesure de dégrader rapidement ce sucre (38, 42, 8, 100, 33).

Au début, la glycosurie doit être évaluée chaque demi-heure et le taux de glycémie toutes les deux à trois heures. Lorsque la glycémie a baissé au point de se situer entre 200 et 300 mg/100 cm³, il faut donner du glucose. Le meilleur procédé consiste à l'administrer dans une solution saline hypotonique (1000 cm³ de solution saline normale contenant 500 cm³ de glucose à 5 %) à laquelle on ajoute du lactate ou du bicarbonate de sodium (80 ml de solution molaire de lactate de sodium). Si le taux d'hypoglycémie tombe encore plus bas, il faut injecter immédiatement 300 à 500 cm³ de solution glucosée à 5 %. Certains auteurs conseillent d'utiliser du fructose, thérapeutique que nous étudierons dans le chapitre suivant. La solution peut également être additionnée de potassium ; nous reviendrons également sur cette question.

Il convient de répéter que ces solutions de glucose ne doivent pas être administrées avant que le métabolisme cellulaire soit rétabli suffisamment pour que le glucose puisse se dégrader assez rapidement. Sinon il va provoquer un accroissement excessif de la force osmotique extracellulaire et entraîner par là le processus de réhydratation.

Il ressort de travaux récents que le *fructose* constitue une source appropriée d'hydrates de carbone pendant le traitement initial de l'acidose sans présenter les inconvénients inhérents au glucose, que nous avons mentionnés ci-dessus (19, 141, 76, 85). Le métabolisme du fructose est indépendant de l'insuline car il ne dépend pas de l'hexokinase comme le glucose, mais de la fructokinase, qui elle ne dépend pas de l'insuline (66). La tolérance au fructose est donc la même chez les diabétiques que chez les sujets normaux (10). La fructo-

kinase se trouve essentiellement dans le foie. Le métabolisme du fructose ne s'opère pas dans le cerveau et les muscles n'en transforment qu'une petite quantité (10, 145). On comprend donc facilement pourquoi le fructose ne fait pas disparaître les symptômes hypoglycémiques d'origine cérébrale (144).

Le fructose se transforme en lactate, oxyde de carbone, glycogène, acides gras, etc. Le fructose s'oxyde très rapidement, il disparaît du sang bien plus vite que le glucose (136, 137) et ne provoque donc que peu d'augmentation de pression osmotique extracellulaire et de polyurie, bien que le seuil rénal du fructose soit inférieur à celui du glucose (70, 71).

Pour être utilisé comme tel, le fructose doit être administré par voie intraveineuse, car dans le tractus digestif, une proportion appréciable de ce sucre se transforme en glucose. L'administration de fructose présente cependant plusieurs dangers (10) :

1. Il n'est pas transformé par les cellules cérébrales de sorte qu'en cas d'hypoglycémie, même si les doses administrées sont élevées, il ne se forme pas suffisamment de glucose pour alimenter les cellules en énergie. Ceci est d'autant plus dangereux que les dosages usuels de laboratoire ne permettent pas de distinguer entre le fructose et le glucose dans le sang et d'apprécier s'il existe un danger d'hypoglycémie.

2. Etant donné la rapidité du métabolisme du fructose, il s'accumule parfois une quantité d'acide pyruvique et d'acide lactique suffisante pour aggraver l'acidose.

3. La désintégration rapide du fructose accélère la déposition de glycogène à l'intérieur des cellules d'où un abaissement de la kaliémie plus précoce que celui qu'on observe avec des solutions de glucose. Il faut donc s'attendre à une chute de la kaliémie pendant les infusions de fructose et y remédier par des solutions appropriées. Nous reviendrons sur ce point. Les solutions de fructose utiles dans le traitement de l'acidose ne doivent jamais empêcher d'utiliser les doses nécessaires d'insuline.

Dans les premières heures du traitement, alors que la glycémie est élevée et la déshydratation grave, il faut administrer le fructose avec une solution de NaCl additionnée de lactate ou de bicarbonate, mais exempte de glucose : 1000 cm³ de solution de NaCl à 0,9 %, 500 cm³ de fructose à 10 %, 80 cm³ d'une solution molaire de lactate de sodium. Par la

suite, lorsque le taux de glycémie a fléchi, il faut administrer le fructose avec du glucose : 1000 cm³ de glucose à 5 %, 500 cm³ de fructose à 10 %, 80 cm³ d'une solution molaire de lactate de sodium et 45 cm³ de NaCl à 20 % ou, si le besoin de potassium se fait sentir, 1000 cm³ de glucose à 5 %, 500 cm³ de fructose à 10 %, 80 cm³ d'une solution molaire de lactate de sodium, 22 cm³ de NaCl à 20 % et 3 g de KCl.

D. Administration de potassium

Il a été prouvé, en 1933, que le fait d'interrompre brusquement l'administration d'insuline à un diabétique provoquait une perte d'ions potassium (45, 80, 17). Toutefois, c'est en 1946 seulement que l'on s'est rendu compte des conséquences de cette perte de potassium chez un malade en état d'acidose grave (52), chez lequel on observa des faiblesses musculaires et des paralysies. Par la suite, l'attention s'est portée sur les nombreux décès inexplicables que l'on avait enregistrés dans le traitement de l'acidose diabétique, alors même que l'état des malades s'améliorait, que leurs glycémies étaient satisfaisantes et que les déséquilibres en sel et en eau avaient été corrigés (59, 60). On a retrouvé dans un très grand nombre de ces cas des taux de potassium sanguin très inférieurs à la normale.

A l'heure actuelle, on sait qu'un abaissement de la concentration de potassium entrave le fonctionnement des muscles lisses et striés. Chez le patient en état d'acidose grave, cela peut provoquer non seulement des parésies des muscles, du squelette, mais une faiblesse du myocarde avec éventuelle défaillance cardiaque, ou une paralysie des muscles respiratoires qui inhibe une des principales défenses du malade contre l'accroissement de la concentration en ions d'hydrogène. Un taux bas de potassium dans le sang contribue en outre à ralentir la fonction rénale déjà compromise ; il est probablement aussi à l'origine de la dilatation gastrique que l'on observe si fréquemment (81, 82). Certains auteurs estiment que même en l'absence de toutes ces manifestations cliniques, on accélère la guérison en corrigeant le déficit en potassium.

Lors de l'hospitalisation, il n'est pas rare d'avoir affaire chez le malade à un déficit de potassium de l'ordre de 1 à 10 mEq par kilo de poids corporel (17). Des quantités aussi importantes ne peuvent provenir que des compartiments intra-

cellulaires, qui constituent la grande réserve en potassium de l'organisme. A quoi attribuer cette perte aussi importante du potassium ? On sait que, depuis l'observation princeps d'Achley et coll. (45), la perte de potassium se produit dès que l'administration d'insuline est interrompue et avant qu'on puisse constater une diminution du pH. Le manque d'insuline provoque une augmentation du catabolisme des protéines et une destruction de glycogène qui libère du potassium intracellulaire. En outre, le potassium s'élimine comme le sodium avec les radicaux acides des corps cétoniques. Quand l'acidose est constituée les ions potassium ont tendance à quitter les cellules pour permettre l'entrée d'ions hydrogène. L'acidose provoque également une diminution des valences des protéines et des phosphates cellulaires qui libèrent leurs cations.

Malgré la déperdition de potassium, on observe avant le traitement une kaliémie élevée ou au-dessus de la normale, qu'on a mis en relation avec l'existence à ce moment-là d'acidose et de déshydratation. Après les premières heures du traitement, la kaliémie s'abaisse. On explique cette chute de la manière suivante (17).

1. Le traitement de réhydratation a provoqué une hémodilution.

2. Le métabolisme cellulaire se corrigeant, l'anabolisme des protéines et la glycogénèse augmentent, le potassium pénètre dans la cellule. Comme nous l'avons déjà fait remarquer, l'administration de fructose qui se dégrade et pénètre très rapidement provoque une hypokaliémie précoce.

3. Bien que l'hypokaliémie apparaisse, la perte de potassium par les urines se poursuit, mais moins prononcée. Il n'y a pas comme pour le sodium un niveau au-dessous duquel le rein réabsorbe le sodium en presque totalité.

Il importe de ne pas perdre de vue que l'hypokaliémie ne se manifeste pas nécessairement par des signes cliniques. Les observations cliniques relatent de nombreux cas où la symptomatologie était muette alors que le taux de potassium sérique était inférieur à 2 mEq/l ; en revanche, on a constaté des symptômes manifestes dans des cas où le taux de potassium était supérieur à 2 mEq/l. Cela dépend probablement de la quantité totale de potassium perdue par l'organisme. Seules des études avec du potassium marqué ou des études de bilan

permettent d'évaluer la déperdition de potassium et non un chiffre de concentration dans le plasma.

L'électrocardiogramme nous donne des renseignements intéressants sur les conséquences cliniques de l'hypokaliémie. On constate un intervalle QT prolongé, une onde T élargie, aplatie ou inversée et un segment ST déprimé. Parfois on note aussi que le voltage du complexe QRS est bas (107, 108, 110, 111). L'hyperkaliémie, par contre, se traduit par des ondes T à sommets plus aigus, des complexes QRS de plus d'amplitude, et par une disparition des ondes P. Dans les cas graves, cela aboutit à une désorganisation complète de l'électrocardiogramme (118, 112). Mais les modifications de l'ECG sont dépourvues de spécificité, un tracé normal ne permet pas d'exclure des kaliémies pathologiques. L'intérêt du tracé électrocardiographique réside dans le fait qu'il peut nous donner des renseignements fréquents et immédiats, mais il ne doit pas remplacer le dosage chimique du potassium.

L'hypokaliémie qui survient en cours de traitement pouvant provoquer l'apparition de symptômes dangereux, il importe de corriger toute diminution de potassium au-dessous du taux de 4 mEq/l. Avant le traitement, la concentration du potassium dans le sérum est de 5 mEq/l ou légèrement plus élevée chez la plupart des malades (44, 7, 17). Si, pendant le traitement, cette concentration tombe à 4,5 mEq/l, ce fléchissement sensible révèle que le métabolisme cellulaire a déjà commencé à réagir à l'insuline et qu'à vues humaines le taux de potassium continuera à baisser, à une vitesse très probablement croissante. Aux malades chez qui l'hyperkaliémie est très élevée lors de l'hospitalisation et le rythme de diminution du potassium rapide, il y a donc lieu d'administrer du potassium dès que le taux de la kaliémie tombe à 4,5 mEq/l. Chez les malades présentant une légère hypokaliémie lors de l'admission, il est préférable d'attendre que le taux de kaliémie soit tombé légèrement en dessous de 4,5 mEq/l, pour être certain que le métabolisme cellulaire a commencé à se corriger. Quel que soit le moment où débute l'administration de potassium, il faut s'efforcer d'empêcher son taux sérique de tomber au-dessous de 4 mEq/l. Dans la pratique, on peut instaurer ce traitement entre la troisième et la cinquième heure.

Sous quelle forme, en quelles quantités, à quel rythme et par quelle voie faut-il administrer le potassium (69, 39, 40,

41) ? Le sel le plus fréquemment employé est le chlorure de potassium. Un gramme de ce sel équivaut approximativement à 13 mEq de potassium. Pour les raisons que nous exposons ci-après, certains auteurs préfèrent une solution tampon de phosphate de potassium. Au début du traitement, la seule voie commode est la voie intraveineuse, la plupart des malades étant incapables d'absorber des liquides par voie buccale. La voie intraveineuse permet en outre au médecin un contrôle plus aisé des doses administrées. Les dangers de l'hyperkaliémie étant très réels, il y a lieu d'administrer les ions de potassium dans ces solutions diluées généralement de 30 à 40 mEq/l, ce qu'il est facile de faire en ajoutant du chlorure de potassium à la préparation parentérale de solution saline hypotonique, faisant déjà partie du traitement. Administrées par voie intraveineuse, des solutions très concentrées de potassium provoquent en effet des douleurs insupportables dans le bras, au lieu de l'injection. Le potassium devrait être administré au rythme de 10 à 15 mEq par heure ; toutefois, si l'hypokaliémie est grave et qu'il importe de la corriger rapidement, on peut le donner sans danger à raison de 20 à 30 mEq par heure. La quantité totale nécessaire est rarement supérieure à 120 mEq pendant les 24 premières heures, bien que l'on puisse administrer sans risque des doses de l'ordre de 200 mEq, si le taux du potassium sérique en révèle la nécessité. Après cette phase initiale, le malade peut généralement absorber des liquides par voie buccale, ce qui permet de compenser le reste de la perte de potassium en lui faisant prendre du jus d'orange, du bouillon de bœuf ou du lait, trois bonnes sources de potassium ou du potassium per os.

Le traitement de l'hypokaliémie exige quelques précautions :

1. Il faut s'abstenir d'administrer de fortes doses de potassium, si la fonction rénale n'est pas satisfaisante (99, 105). Faute de respecter cette règle, on court le risque d'une hyperkaliémie.
2. En présence d'une hypokaliémie, il faut se montrer des plus prudents dans l'administration de digitale.
3. Il faut penser à l'existence possible d'une hypocalcémie importante, qui peut apparaître au cours de l'acidose diabétique. L'administration de potassium à un malade dont le taux de calcium est déjà faible peut déclencher une crise

de tétanie. D'autre part, une calcémie basse peut masquer, dans l'électrocardiogramme, les modifications dues à l'hypokaliémie.

E. Administration de phosphore

Pendant l'acidose diabétique, de grandes quantités de phosphore, provenant principalement des cellules, s'éliminent par voie urinaire (5). Malgré cette perte, le malade présente généralement, lors de l'hospitalisation, un taux de phosphore inorganique élevé dans le plasma, qui s'abaissera par suite du traitement. Ces modifications semblent étroitement apparentées à celles du métabolisme du potassium. De nombreux auteurs s'efforcent de corriger ce trouble en même temps que celui du potassium en administrant une solution tampon de phosphate de potassium, solution qui contient 2 g de phosphate dibasique et 0,4 g de phosphate monobasique de potassium (62, 132, 38). Ils estiment aussi que ce procédé permet d'éviter l'excès de chlorures dus à l'administration de chlorure de potassium.

D'autres sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de corriger les modifications du phosphore sérique.

F. Vitaminothérapie et traitement par la co-carboxylase

La co-carboxylase est l'ester pyrophosphorique de la vitamine B₁ (di-phosphothiamine). Elle intervient dans le cycle de Krebs comme coenzyme. De l'avis de certains auteurs (22, 3), il existe dans l'acidose diabétique, une absence ou une inhibition de la co-carboxylase qui provoque le ralentissement du cycle de Krebs. Ils administrent cette coenzyme non seulement pour faciliter le métabolisme du glucose, mais aussi pour accroître l'utilisation de l'acide diacétique, espérant ainsi juguler l'acidose de manière plus rapide et plus efficace (26). Cette thèse est contestée par un nombre important d'autres auteurs (30).

G. Schéma du traitement

Combinant tous les éléments résumés dans cet exposé, la Clinique thérapeutique universitaire de Genève a mis au point un traitement de base, applicable à tous les malades hospitalisés pour une acidose diabétique. Ce traitement vise à corriger l'acidose et l'hyperglycémie en même temps que le déséquilibre hydrominéral. Il nécessite une surveillance cons-

tante du malade, de fréquentes analyses du sang et des urines, donc un laboratoire approprié, et des médecins, infirmières et un technicien disponibles à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. On peut résumer le traitement comme suit :

1. Tous les cas d'acidose diabétique sont considérés comme des urgences. La présence *constante* d'un médecin est nécessaire jusqu'à ce que l'état du malade se soit suffisamment amélioré.

2. Dès que le diagnostic est posé, on administre des quantités élevées d'insuline, par voie intraveineuse comme par voie intramusculaire. La dose initiale est habituellement de 100 U dont 50 en injection intraveineuse et 50 en injection intramusculaire. On répète cette médication toutes les heures jusqu'à l'amélioration de l'état clinique et chimique. Si une amélioration sensible ne survient pas au bout de deux à trois heures, on porte la dose tout d'abord à 150 U par demi-heure, puis, si l'amélioration se fait encore attendre, à 200 ou même 250 U par demi-heure en maintenant cette posologie jusqu'à ce que les objectifs voulus soient atteints. Lors de l'administration de ces dernières doses, relativement importantes, il y a lieu, en cas d'acidose grave et prolongée, d'administrer proportionnellement moins d'insuline par voie intramusculaire, afin d'éviter la formation d'un dépôt important.

3. On recueille les urines au moyen d'une sonde à demeure et détermine chaque demi-heure sa teneur en sucre et en acétone. On mesure la glycémie, le CO_2 , le sodium, le chlore, le potassium, l'azote non protidique, les protides, l'hématocrite, et le pH à l'arrivée, puis toutes les deux à trois heures par la suite.

4. On s'efforce dès l'hospitalisation de réhydrater le malade et de corriger les déséquilibres électrolytiques. La solution utilisée au début est une solution saline isotonique (1000 cm³ de solution de NaCl à 9 ‰ avec 80 cm³ de solution molaire de lactate de sodium dans 500 cm³ d'eau). Par la suite, à mesure que se corrige progressivement le trouble du métabolisme des hydrates de carbone, on utilise une solution saline hypotonique additionnée de glucose. Dans les cas graves, on peut employer du fructose.

5. Il est généralement possible d'administrer du potassium dès la troisième ou la quatrième heure. Ce sont les taux de potassium sérique et les tracés électrocardiographiques qui

indiquent le moment auquel cette médication doit débiter. On pratique l'électrocardiogramme à l'admission et suivant les besoins par la suite. Le potassium doit être administré à raison de 10 à 15 mEq par heure, en solutions de 30 à 40 mEq/l.

6. On établit et tient à jour une fiche sur laquelle on note toutes les demi-heures le pouls, la respiration, la tension artérielle, l'état mental du patient et les autres signes cliniques importants. On relève chaque demi-heure les taux de glycosurie et d'acétonurie. On indique dans des colonnes distinctes la température, le volume de l'urine recueillie, les vomissements, etc. De plus, on consigne toutes les deux ou trois heures les taux de glycémie, de CO_2 , de sodium, de chlore, de potassium, le pH, l'azote non protidique, les protides totaux, l'hématocrite. On note enfin sur cette fiche la nature et la quantité des liquides administrés par voie buccale et parentérale, celles des électrolytes de substitution, ainsi que la nature et la quantité de l'insuline administrée et la voie par laquelle elle l'a été; on fait de même pour tous les autres agents thérapeutiques administrés au malade. Il suffit d'un coup d'œil à cette fiche pour connaître l'état du malade et le traitement qui s'impose.

7. On recherche les infections locales, les affections relevant de la chirurgie et les autres causes de nature à stimuler l'acidose diabétique.

8. Si le malade souffre de nausées et de vomissements, on procède à un lavage d'estomac.

9. On administre systématiquement de la pénicilline.

10. Le collapsus vasculaire constituant la principale complication de cette affection, on établit dès l'hospitalisation le groupe sanguin du malade, pour disposer du type de sang voulu, si une transfusion se révèle nécessaire.

III. *Expériences personnelles*

Nous présentons ci-dessous neuf cas d'acidose diabétique traités à la Clinique thérapeutique universitaire de Genève pendant les 27 mois compris entre le 1^{er} avril 1954 et le 1^{er} juillet 1956.

Les résultats des différentes analyses du sang sont exprimés de la manière suivante: azote non protidique, en $\text{mg}/100 \text{ cm}^3$; urée, en $\text{mg}/100 \text{ cm}^3$; protides totaux, en $\text{g}/100 \text{ cm}^3$;

chlore, en mEq/l ; potassium, en mEq/l ; et hématoците, en volume ‰. Le taux de glycosurie est indiqué sous forme de g/l.

Les liquides administrés par voie parentérale ont été les suivants :

Mélange A:	Solution de NaCl à 0,9 ‰	1000 cm ³
	Eau	500 cm ³
	Solution molaire de lactate de sodium	80 cm ³
Mélange B:	Glucose à 5 ‰	1000 cm ³
	Fructose à 10 ‰	500 cm ³
	Solution molaire de lactate de sodium	80 cm ³
	NaCl à 20 ‰	45 cm ³
Mélange C:	Glucose à 5 ‰	1000 cm ³
	Fructose à 10 ‰	500 cm ³
	Solution molaire de lactate de sodium	80 cm ³
	Chlorure de sodium à 20 ‰	22 cm ³
	KCL	3 g
Variante, fréquemment utilisée, du mélange A :		
	Solution de NaCl à 0,9 ‰	1000 cm ³
	Fructose à 10 ‰	500 cm ³
	Solution molaire de lactate de sodium	80 cm ³
Variante, fréquemment utilisée, du mélange B :		
	Solution de NaCl à 0,9 ‰	1000 cm ³
	Glucose à 5 ‰	500 cm ³
	Solution molaire de lactate de sodium	80 cm ³

Cas N° 1 : Mme G. : hospitalisée le 22 avril 1954 à 16 h.

La patiente, âgée de 44 ans, n'a jamais pris d'insuline, bien que son diabète ait été diagnostiqué huit mois auparavant. Pendant les derniers jours qui ont précédé son hospitalisation, elle a commis de graves écarts de régime. Au moment de son admission, elle vomit, présente des signes cliniques de déshydratation et se plaint de douleurs abdominales. Elle souffre d'une anémie hypochrome assez grave (52 ‰ d'hémoglobine) due, on le découvrira par la suite, à un fibrome de l'utérus. La première analyse d'urine apprend que la glycosurie est de 14 ‰ et l'acétonurie fortement positive (+ 4). Les analyses du sang donnent : glycémie 500 mg/100 cm³ ; CO₂ : 8,2 mEq/l ; Na : 157 mEq/l ; Cl : 102 mEq/l ; K : 4,8 mEq/l ; urée : 68 mg/100 cm³ ; protides totaux : 10,4 g/100 cm³ ; hématoците : 35 ‰.

On administre immédiatement 50 U d'insuline par voie intraveineuse et 50 U par voie intramusculaire. La malade se révèle très sensible à l'insuline, sa glycémie tombe à 300 mg/100 cm³ ; l'état clinique redevient normal en quelques heures. Pendant les

15 heures qui furent nécessaires pour restaurer le CO_2 plasmatique, la malade reçut en tout 265 U d'insuline. Pendant ce temps elle reçut en tout 5 litres de liquides par voie intraveineuse, dont 1700 cm^3 pendant les quatre premières heures. Le premier liquide utilisé au début était un mélange de solution de NaCl et de NaHCO_3 isotonique et de fructose. On remplaça le fructose par du glucose dès que les taux de glycémie et de glycosurie se rapprochèrent de la normale. Après la troisième heure, la malade put avaler 650 cm^3 de liquide et du bicarbonate de soude. Après quinze heures de traitement, l'acidose, l'hyperglycémie et la déshydratation étaient corrigées, les taux sanguins étaient les suivants : urée : 25 mg/100 cm^3 ; protides totaux : 7,4 g/100 cm^3 ; hémocrite : 31 % ; glycémie : 170 mg/100 cm^3 ; CO_2 : 20,3 mEq/l ; Na : 140 mEq/l et K : 4,2 mEq/l. La kaliémie n'est jamais tombée en dessous de 4,2 et cela sans administration de potassium.

Cas N° 2 : M. B., hospitalisé le 31 août 1954 à 21 h. 40.

Chez ce malade de 34 ans, le diabète avait été diagnostiqué cinq ans auparavant. Le diabète est difficile à équilibrer bien que ce sujet ait constamment pris de l'insuline et suivi un régime approprié. Une seule crise d'acidose est signalée, il y a quatre ans. Pendant les quelques semaines qui précédèrent son admission, le malade avait travaillé plus intensément qu'à l'ordinaire et s'était senti spécialement fatigué pendant les derniers jours. Le matin de l'entrée, il avait pris son insuline comme d'habitude à 7 h, mais s'était senti trop fatigué pour aller travailler. Dans la journée, il souffrit de douleurs abdominales violentes, de vomissements et de diarrhées. Le médecin traitant qui le vit une heure avant son hospitalisation lui administra 20 U d'insuline, du NaHCO_3 et un analeptique.

L'examen d'entrée révéla un malade conscient, mais somnolent, et parfois agité. Il sentait l'acétone, présentait des signes cliniques de déshydratation et se plaignait de vives douleurs abdominales. Sa température était normale, son pouls à 120 et sa tension artérielle de 17/10. La première analyse d'urine indiqua une glycosurie de 35 g/l et un taux d'acétone légèrement supérieur à + 2. La glycémie était de 650 mg/100 cm^3 et l'électrocardiogramme montrait des signes d'hyperkaliémie. On administra immédiatement 20 unités d'insuline par voie intraveineuse puis au bout d'une demi-heure quand on connut les chiffres de glycémie encore 40 unités par voie intramusculaire. A ce moment les taux sanguins étaient les suivants : glucose : 450 mg/100 cm^3 ; azote non protéique : 64 mg/100 cm^3 ; protides : 7,7 g/100 cm^3 ; CO_2 : 5,6 mEq/l ; Na : 124 mEq/l ; Cl : 84 mEq/l ; K : 7,6 mEq/l. Pendant les treize premières heures, le malade reçut en tout 240 unités d'insuline dont 90 pendant la première heure et demie.

Comme il était déshydraté et hyponatrémique, il reçut per os des solutions salines à 3 % et par voie intraveineuse 4500 cm^3 de solution de NaCl additionnée de lactate de sodium (mélange A) dont 1500 cm^3 dans les quatre premières heures. Lorsque la glycé-

mie fut tombée à 290 mg/100 cm³ et la glucosurie à 2 g/l, on injecta une solution de glucose et de fructose avec le NaCl (mélange B).

L'électrocardiogramme à l'entrée révéla des modifications dues à l'hyperkaliémie qui se modifièrent sept heures plus tard dans le sens de l'hypokaliémie quand le chiffre de potassium eut passé de 7,6 à 4,4 mEq/l. On fit absorber au malade du jus d'orange puis 3 g de KCl, mais son taux de potassium se révéla encore une fois abaissé à 3,8 mEq/l. Après 18 heures de traitement, la glycémie était de 250 mg/100 cm³; le CO₂ de 18,2 mEq/l; le sodium de 143 mEq/l; et le chlore de 106 mEq/l.

Cas N° 3 : M. C., hospitalisé le 21 janvier 1955 à 16 h 50.

Chez ce malade de 25 ans, le diabète avait été diagnostiqué quatre ans plus tôt. Depuis cette date, le patient avait toujours pris de l'insuline. Bien que l'affection ait été difficile à maîtriser, c'était la première fois que le patient souffrait d'une crise d'acidose diabétique. Deux jours avant l'admission, il avait cessé de prendre son insuline, à cause de douleurs épigastriques et d'un manque d'appétit. Les douleurs s'intensifièrent; en outre survinrent des nausées, des vomissements et une polyurie intense. Le médecin traitant administra 30 unités d'insuline NPH deux heures avant l'entrée.

Le malade est conscient, mais dans un état d'agitation extrême. Il se plaint de violentes douleurs abdominales; la respiration est du type Kussmaul et il présente des signes cliniques de déshydratation. La cadence respiratoire est de 48 par minute, le pouls à 44 et la tension artérielle à 15,5/8,5. Le taux de glycosurie est de 10,5 g/l et l'acétonurie un peu supérieur à + 3. Les analyses du sang donnent les résultats suivants: glycémie: 380 mg/100 cm³; CO₂: 6,2 mEq/l; Na: 138 mEq/l; Cl: 95 mEq/l; K: 5,6 mEq/l; K: 5,6 mEq/l; protides totaux: 8,8 g/100 cm³; hémocrite: 58 vol % et azote non protidique: 72 mg/100 cm³. L'électrocardiogramme révèle des signes d'hyperkaliémie. Après trois heures de traitement, pendant lequel le malade reçut 150 unités d'insuline et 1900 cm³ de solution de NaCl à 9 ‰, mélanges A et B, l'état clinique du malade s'améliore et le rythme respiratoire devient normal: 16 par minute. Cinq heures et demie après le début du traitement, la déshydratation est partiellement corrigée, le taux des protéines est de 7 g/100 cm³, la fonction rénale s'est améliorée, l'azote non protidique est à 40 mg/100 cm³ et les taux de Na et de Cl à 151 et 103 mEq/l. Ce n'est toutefois qu'après neuf heures et demie de traitement que la glycémie et le CO₂ se rapprochent de la normale. Le CO₂ est alors de 23,2 mEq/l et la glycémie, de 160 mg/100 cm³. Pendant les dix premières heures, le malade a reçu en tout 210 unités d'insuline et 3800 cm³ de liquide. Le potassium, primitivement de 5,6 mEq/l avait passé à 4,4 mEq/l. Nous ajoutâmes 3 g de chlorure de potassium à la solution de NaCl et de sucre (mélange C), pour empêcher le taux de potassium de tomber en dessous de 4 mg/l, puis on administra encore 6 g de KCl; 14 heures après le début du traitement, le taux de K était de 4 mEq/l.

Cas N° 4 : Mme B., hospitalisée le 5 mars 1955 à 14 h.

Agée de 80 ans, cette malade avait cessé de prendre son insuline plusieurs jours avant l'hospitalisation. Elle était comateuse à l'entrée avec une aréflexie cornéenne et ostéo-tendineuse. La respiration était du type de Kussmaul, à 42 par minute. La température était normale, mais le pouls à 144 et la tension artérielle de 13/7. A l'examen clinique on constate que les deux poumons présentaient des signes de congestion grave. L'analyse d'urine effectuée révéla une glycosurie supérieure à 20 g/l et une acétonurie supérieure à + 4. Au même moment, les dosages sanguins étaient les suivants : azote non protidique : 105 mg/100 cm³ ; protides totaux : 8,7 g/100 cm³ ; sucre : 564 mg/100 cm³ ; CO₂ : 1,8 mEq/l ; Na : 150 mEq/l ; Cl : 107 mEq/l et K : 6,2 mEq/l. On administra immédiatement de l'insuline ordinaire, à raison de 50 U par voie intraveineuse et 50 par voie intramusculaire ; quinze minutes plus tard, la malade en recevait encore 100 U par voie intraveineuse. Au total, on administra 350 U en quatre heures (250 en injections intraveineuses) dont 300 pendant la première heure et quart du traitement. Dès l'admission, on instaura une infusion intraveineuse de solution de NaCl additionnée de lactate (mélange A) ; avant d'en avoir reçu 500 cm³, la malade présenta toutefois de gros râles et de très graves signes d'encombrement pulmonaire, ce qui obligea à cesser momentanément la réhydratation. On lui donna de l'oxygène, de l'aminophylline et de la cédilanide, ainsi que de la pénicilline et de la streptomycine. Malgré l'absence de liquides destinés à combattre la déshydratation, les doses élevées d'insuline firent revenir la malade partiellement à elle, et provoquèrent le retour des réflexes cornéens après une heure trois quarts de traitement. Cependant son état pulmonaire s'aggrava et la malade redevint comateuse puis décéda six heures après l'admission. Les grosses doses d'insuline avaient corrigé d'une façon remarquable l'acidose. Le CO₂ avait passé de 1,8 mEq/l à l'entrée à 8,9 puis 13,5 et 22,4 mEq/l au moment de la mort (sang prélevé par ponction cardiaque). La glycémie s'était abaissée de 564 à 280 mg/100, l'acétonurie n'était plus que faiblement positive. A l'autopsie on constata une broncholite purulente massive et des zones étendues d'atélectase. On peut considérer que cette malade a été guérie de son acidose diabétique et que le décès est dû à l'état pulmonaire. Ce cas présente un problème intéressant. Chez cette malade, le CO₂ était de 1,8 mEq/l, le plus bas que nous ayons rencontré, et cependant il fut corrigé en 6 heures. Il est regrettable que l'on n'ait pas établi le pH ; en effet, certains auteurs estiment que la gravité de l'acidose et le pronostic final dépendent davantage du pH que du CO₂.

Cas N° 5 : Mme H., hospitalisée le 27 mars 1955 à 20 h 35.

Cette malade de 69 ans souffrait d'un diabète diagnostiqué depuis 13 ans, mais ne prenait de l'insuline que depuis sept ans. Ayant contracté la grippe une semaine auparavant, elle cessa de prendre son insuline. L'examen d'entrée révéla une malade comateuse conservant cependant de légers réflexes ostéotendineux. La respiration était du type de Kussmaul, 36 par minute. La température

était normale, mais le pouls à 144 et la tension artérielle, de 14,5/7,5. L'analyse d'urine indiqua une glycosurie de 10 g/l et une acétonurie légèrement supérieure à + 3. Il ne fut procédé aux analyses du sang qu'une heure après l'hospitalisation, alors que la malade avait déjà reçu 100 U d'insuline et une certaine quantité de liquides par voie parentérale. Les résultats obtenus furent les suivants : azote non protidique : 127 mg/100 cm³ ; protides : 9 g/100 cm³ ; glycémie : 850 mg/100 cm³ ; CO₂ : 3,1 mEq/l ; Na : 162 mEq/l ; Cl : 106 mEq/l ; K : 7,5 mEq/l et hématocrite : 45 vol.%. Au total, 1010 unités d'insuline, administrées en 14 heures, furent nécessaires pour venir à bout de cette acidose ; 530 unités furent données par voie intraveineuse, dont 250 pendant les trois premières heures.

Pendant les deux premières heures et demie, on administra trois litres de solution de chlorure et de lactate de sodium (mélange A) ; lors d'une nouvelle infusion, la malade présenta des signes de congestion pulmonaire ; on suspendit momentanément l'administration de liquides et on la reprit qu'après disparition de tous les signes de congestion.

La malade sortit de son coma au bout de quatre heures de traitement ; cependant sept heures après le début du traitement, la glycémie était encore de 520 mg/100 cm³ et le CO₂ de 7,0 mEq/l. Quatorze heures s'écoulèrent pendant lesquelles la malade reçut environ 6 litres de liquide dans les veines avant que les dosages du sang ne montrent une amélioration importante : une glycémie à 282 mg/100 cm³ et un CO₂ à 18,8 mEq/l. Nous nous sommes efforcés de combattre l'acidose en administrant du fructose dès la deuxième heure du traitement. La concentration du potassium passa de 7,5 à 4,5 mEq/l et nous injectâmes 3 g puis 6 g de KCl pendant les quatorze heures du traitement, ce qui empêcha le potassium de tomber au-dessous de 3,9 mEq/l.

Cas N° 6 : Mlle L., hospitalisée le 1^{er} juin 1955 à 5 h du matin.

Agée de 28 ans, cette malade a pris de l'insuline et suivi un régime depuis que son diabète a été diagnostiqué, il y a 11 ans. Elle se sentait si bien qu'elle avait cessé de prendre de l'insuline cinq jours avant son admission en espérant pouvoir s'en passer. Elle fut rapidement obligée d'abandonner son travail et de rentrer chez elle, car elle souffrait de malaise, de vomissements et de dyspnée. Durant les 14 heures antérieures à l'hospitalisation, le médecin traitant avait administré 120 unités d'insuline protamine-zinc, dont 40 unités deux heures avant l'admission. A l'examen d'entrée, la malade était consciente, peu déshydratée, mais son haleine sentait l'acétone. La respiration était du type Kussmaul, 32 par minute. Le pouls était de 132 et la tension artérielle de 12/6. L'examen d'urine pratiqué à l'entrée mit en évidence une glycosurie de 13 g/l et une acétonurie supérieure à + 3. Les dosages sanguins étaient les suivants : protides totaux : 7,8 g/100 cm³ ; glycémie : 580 mg/100 cm³ ; Na : 140 mEq/l ; Cl : 95 mEq/l et K : 6,5 mEq/l. Des difficultés d'ordre technique nous ont malheureusement empêché de déterminer le CO₂ plasmatique avant la cinquième heure du traitement, il était alors de 8,5 mEq/l.

Pendant l'heure qui suivit l'admission, la malade reçut 100 U d'insuline, dont 50 par voie intramusculaire et 50 par voie intraveineuse. Durant les cinq heures et demie qui suivirent, on lui administra encore 150 unités. La dose totale fut de 250 unités en 14 heures qui s'ajoutèrent à l'effet de 120 unités d'insuline-retard reçues pendant les 14 heures qui précédèrent l'hospitalisation. Il est important de savoir très exactement si le médecin traitant a administré de l'insuline avant l'entrée à l'hôpital et d'en connaître la dose et la nature. En continuant à administrer à cette malade des doses élevées d'insuline, nous aurions pu avoir la surprise d'une réaction hypoglycémique au moment où l'insuline-retard commençait à exercer son effet.

La malade avait sa connaissance et pouvait absorber des liquides. On lui administra par voie buccale 2700 cm³ d'eau de Vichy et 1500 cm³ de jus d'orange et le surplus de liquides par voie intraveineuse. Dans les 14 premières heures la malade en reçut cinq litres, dont environ deux pendant les deux premières heures. Les solutions utilisées au début furent la solution physiologique hypotonique additionnée de lactate (mélange A) et ce ne fut qu'à la dixième heure du traitement que les résultats des analyses du sang et de l'urine firent préférer une solution sucrée (glucose et fructose).

L'état clinique de la malade s'améliora sans tarder, bien que son taux de CO₂ sérique ne se soit sensiblement corrigé que pendant la neuvième heure, à la fin de laquelle il atteignit 15,3 mEq/l. Après 14 heures de traitement, les concentrations dans le sang étaient satisfaisantes : glycémie : 110 mg/100 cm³ ; CO₂ : 20,7 mEq/l ; Na : 142 mEq/l et Cl : 102 mEq/l. Lors de l'admission, le taux du potassium sérique était de 6,5 mEq/l et en cinq heures il n'était tombé qu'à 4,8 mEq/l. L'ingestion de jus d'orange dès la troisième heure de traitement et l'utilisation ininterrompue de l'eau de Vichy ont probablement empêché le taux de potassium de fléchir davantage. Néanmoins, il était tombé à 3,5 mEq/l à la neuvième heure du traitement ; on administra 3 g de KCl, ce qui porta la concentration du sang en potassium à 4 mEq/l après 14 heures et à 4,8 mEq/l après 15 h et demie de traitement.

Cas N° 7 : M^{me} H., hospitalisée le 5 mai 1955 à 11 h.

Cette malade de 69 ans est la même que celle du cas N° 5. Cinq mois après sa première crise d'acidose, elle a de nouveau cessé de prendre son insuline. Lors de l'examen d'entrée, la malade est consciente ; elle présente des signes de déshydratation et sa respiration est du type Kussmaul. La congestion pulmonaire avait été une complication grave de sa crise précédente (cas N° 5). Lors de cette nouvelle admission, on n'a constaté aucun signe d'atteinte pulmonaire. La température était normale, le pouls à 96 et la tension artérielle à 14/8. A l'entrée, l'analyse d'urine a révélé une glycosurie de 25 g/l et une acétonurie supérieure à + 3. Les dosages dans le sang ont donné les résultats suivants : protides totaux : 7,6 g/100 cm³ ; hématocrite : 36 vol.‰ ; azote non protidique : 78 mg/100 cm³ ; glycémie : 502 mg/100 cm³ ; CO₂ : 11,6 mEq/l ; Na :

152 mEq/l ; Cl : 94 mEq/l et K : 5,1 mEq/l. A l'entrée, on administra 30 U d'insuline par voie intraveineuse et une heure et demie plus tard, de nouveau 30 U de la même manière. Au total il a fallu 120 U réparties en huit heures, dont 90 U pendant les trois premières heures et demie. Etant donné le risque de congestion pulmonaire, le traitement de réhydratation fut très modeste. La malade supportant l'apport d'eau par voie buccale, nous lui en fîmes prendre 370 cm³ pendant les huit heures qui suivirent l'admission. Pendant la même période nous lui administrâmes 1800 cm³ d'une solution physiologique isotonique (mélange A). Il ne s'est pas produit de complication pulmonaire. L'état clinique s'améliora rapidement et au bout de quatre heures, les dosages dans le sang donnaient les résultats suivants : protides : 7,6 g/100 cm³ ; glycémie : 308 mg/100 cm³ ; CO₂ : 20,2 mEq/l ; Na : 148 mEq/l ; Cl : 99 mEq/l et K : 4,4 mEq/l. Au même moment, le dosage dans l'urine faisait ressortir une glycosurie de 5 g/l et une acétonurie supérieure à + 2. Après huit heures de traitement, la glycémie était 110 mg/100 cm³ et la kaliémie à 3,5 mEq/l. On remarquera que bien que le taux du potassium sérique ait passé de 5,1 mEq/l lors de l'admission, à 4,4 mEq/l en quatre heures, nous n'avons pas administré tout de suite de potassium à cause de l'oligurie que présentait la malade. Mais un second dosage ayant révélé une kaliémie à 3,5 mEq/l, nous lui avons administré alors 1,5 g de KCl. Nous insistons sur le fait qu'il ne faut jamais administrer de potassium aussi longtemps qu'un malade présente de l'oligurie. Tel était le cas avec cette malade et c'est seulement dix heures après l'hospitalisation que le volume de ses urines fut considéré comme suffisant.

Cas N° 8 : M^{me} J., hospitalisée le 13 mars 1956 à 19 h.

Cette malade de 44 ans était atteinte d'un diabète dépisté depuis 10 ans au moins et prenait de l'insuline depuis quelque neuf ans avant son admission. Son état avait été difficile à équilibrer et elle avait déjà présenté plusieurs crises d'acidose. Depuis quelques mois, elle souffrait de polynévrite.

Deux jours avant l'entrée, la malade cessa délibérément de prendre son insuline pour essayer une préparation homéopatique, le diabète. Des nausées, des vomissements et de la dyspnée ne tardèrent pas à se produire. Lors de l'admission, elle était comateuse avec une respiration du type Kussmaul, de 32 min. Les extrémités étaient froides, la tension artérielle s'élevait à 8,5/5,5, le pouls, à peine palpable, était à 120 et la température rectale, à 35. L'examen des urines pratiqué lors de l'entrée fit ressortir une glycosurie de 18 g/l et une acétonurie fortement positive, + 4.

Les dosages dans le sang fournirent les résultats suivants : protides totaux : 8,5 g/100 cm³ ; glycémie : 883 mg/100 cm³ ; CO₂ : 5,1 mEq/l ; Na : 122 mEq/l ; Cl : 76 mEq/l. Lors de cette première analyse, il ne fut malheureusement pas possible, pour des raisons techniques, de déterminer le taux de l'azote non protidique, du pH, du K et de l'hématocrite.

La dose d'insuline administrée à l'entrée, fut de 100 U, soit 50 par voie intraveineuse et 50 par voie intramusculaire. La malade

sortit de son coma après deux heures de traitement, mais il en fallut 15 pour que l'acidose se corrige entièrement. Pendant ce laps de temps, elle reçut 2480 U d'insuline, dont 450 (soit moins 20 %) pendant les trois premières heures. De telles doses ne sont pas habituelles. Deux à trois cents unités suffisent en général pour corriger l'acidose. La malade présentait donc une résistance à l'insuline. Il faut dans ces occasions administrer des doses toujours croissantes d'insuline jusqu'au moment où l'on constate que la glycémie et le CO_2 tendent à s'amender. En surveillant la glycémie et la glycosurie, il n'y a pas de raison de craindre une réaction hypoglycémique, mais il est important d'administrer la majeure partie de cette hormone par voie intraveineuse, et cela pour éviter la formation de dépôts qui pourraient par la suite déclencher une réaction hypoglycémique. L'insuline intraveineuse non utilisée s'élimine constamment par l'urine, les reins jouant le rôle d'une soupape de sûreté.

Cette malade présentait le tableau clinique et métabolique classique d'une déshydratation extracellulaire par manque de sel avec hyponatrémie et hypochlorémie, qui survient chez les sujets qui ont perdu relativement plus de sel que d'eau, parce qu'ils ne s'alimentent plus depuis plusieurs jours et qu'ils vomissent tout en absorbant encore suffisamment de boissons. Le collapsus cardio-vasculaire avec pression à 8,5/5, pouls à peine palpable à 120 est caractéristique de ces états. Il s'accompagne d'hémoconcentration prouvée par les chiffres de protides totaux et des valeurs d'hématocrite et d'un taux d'azote non protidique élevé (urémie par manque de sel) dû à une diminution du filtrat glomérulaire par manque de volume circulant. La déshydratation extracellulaire et le collapsus cardio-vasculaire se corrigent immédiatement par un apport suffisant de NaCl. Cette malade a reçu pendant les deux premières heures 500 mEq de sodium en solutions isotoniques (mélange A) puis par la suite encore 1000 mEq de sodium dans des solutions isotoniques. Etant donné la gravité de l'acidose elle reçut également du glucose et du fructose et passablement de potassium pour éviter l'apparition d'une hypokaliémie lors d'un traitement aussi actif.

Cette malade a encore reçu de la bêrolase (co-carboxylase) dans l'espoir d'améliorer le métabolisme des hydrates de carbone et des graisses.

Cas N° 9 : Mme G., hospitalisée le 27 avril 1956 à 17 h.

Cette malade de 60 ans souffrait d'un diabète bien compensé par 20 U d'insuline simple par jour. Pendant les 12 jours qui précédèrent l'admission, elle souffrit de plusieurs accès de douleurs costales aiguës, accompagnées parfois d'expectorations sanguinolentes. Lors de l'entrée, elle était comateuse, avec une respiration du type Kussmaul de 28 par minute. Son pouls battait à 136, sa tension artérielle était 13,5/7,5 et sa température à 38,5°. L'analyse d'urine mit en évidence une glycosurie de 29 g/l et une acétonurie supérieure à + 3. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis et les réflexes cornéens faibles. Le résultat des dosages dans le sang à l'admission révéla une glycémie de 602 mg/100 cm³ avec un CO_2 de

Numéro de l'observation	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Coma	non	non	non	oui	non	non	non	oui	oui
Nombre d'heures après lesquelles le patient est sorti du coma	8,2	5,6	6,2	1 ³ / ₄	3,1	<8,1	11,6	5,1	6
CO ₂ à l'entrée									5,0
Nombre d'heures nécessaires pour corriger le CO ₂	15 ¹ / ₂	18	9 ¹ / ₂	6	14	14	8	15	24
Glycémie à l'entrée	500	450	380	564	850	580	502	883	602
Quantité totale d'insuline requise	265	240	210	350	1010	250	120	2480	1600
Quantité d'insuline administrée pendant les deux à quatre premières heures									
Volume total des liquides parentéraux administrés (en litres)	150	90	150	300	400	200	90	450	400
Volume des liquides parentéraux administrés les trois à quatre premières heures (litres)	5,0	6,0	3,8	0,5	6,0	5,0	1,8	8,0	7,5
Quantité totale de chlorure de potassium administré (en grammes)	1,7	1,5	1,9	0,5	3,5	2,0		2,5	1,5
Heure à laquelle a commencé le traitement par le potassium (voie parentérale)	0,	3	9	0	9	3	1,5	21	15
Taux du sodium à l'entrée	0	9		0	6	10	10	2 ¹ / ₂	3 ¹ / ₂
Taux du chlore à l'entrée	157	124	138	150	162	140	152	122	137
Taux des protides totaux à l'entrée	102	84	95	107	106	95	94	76	98
Taux de l'azote non protidique à l'entrée	10,4	7,7	8,8	8,7	9,0	7,8	7,6	7,7	?
		64	72	105	127	?	98	98	73

5 mEq/l. Le pH de 6,86 signalait l'acidose grave. A l'exception d'un cas relaté par Best et Taylor où le pH était de 6,8, nous ne connaissons pas d'autre exemple d'une acidose aussi marquée. Ainsi que nous l'avons exposé dans la première partie de la présente étude, le pH est le meilleur indice de la gravité et du pronostic de l'acidose diabétique. Les autres dosages dans le sang ont donné les résultats suivants : azote non protidique : 73 mg/100 cm³ ; Na : 137 mEq/l ; Cl : 98 mEq/l et K : 4,6 mEq/l. Comme d'habitude, nous avons administré immédiatement 100 U d'insuline. Cette malade a reçu en tout 1600 U d'insuline, pendant les 24 heures nécessaires pour corriger l'acidose, dont 400 pendant les trois premières heures. Elle mit six heures à reprendre connaissance, mais son taux de CO₂ et son pH ne s'améliorèrent que plus tard. Le taux de CO₂ était encore de 5,5 mEq/l après 4 heures et demie de traitement, bien que la glycémie fût tombée à 275 mg/100 cm³. Après 13 heures de traitement énergique avec 1400 unités d'insuline, le CO₂ avait atteint 15,7 mEq/l et le pH 7,2, mais quatre heures plus tard le taux de CO₂ redescendait à 12,9 mEq/l, fléchissement dû sans aucun doute à la diminution de l'administration de l'insuline.

La réhydratation s'est faite par voie intraveineuse, en utilisant tout d'abord des solutions salines isotoniques (mélange A), et ensuite lorsque la glycémie eut suffisamment baissé, des solutions salines additionnées de glucose et de fructose. Au total, la malade en reçut sept litres et demi en 24 heures, dont seulement 1500 cm³ pendant les trois premières heures du traitement.

A l'entrée, le taux de potassium était de 4,6 mEq/l et l'électrocardiogramme révélait de l'hyperkaliémie ; en deux heures, ce taux était tombé 3 mEq/l. Nous administrâmes immédiatement 3 g de KCl. Cet exemple indique combien il est important de suivre de près le taux du potassium dans le sang dès les premières heures du traitement. Cette malade reçut en tout 195 mEq/l de potassium pendant les 24 heures du traitement, dont 78 pendant les six premières heures. Pour lutter contre sa tendance à la thrombose, nous lui administrâmes en outre de la liqumène.

Résumé

D'avril 1954 à juillet 1956, neuf malades ont été hospitalisés à la Clinique thérapeutique universitaire de Genève pour acidose diabétique.

VI. Résumé

L'acidose diabétique ne provoque pas seulement une altération du métabolisme des hydrates de carbone, mais aussi une déshydratation grave avec perte de sodium, de chlore, de potassium, de phosphore, de magnésium et de calcium. Le traitement par l'insuline tendant à corriger avant tout l'hyperglycémie et l'acidose. Avec cette méthode la mortalité était cependant encore de l'ordre de 20 %. Dès 1937, on a insisté

sur la nécessité de réhydrater et de rechlorurer ces malades, ce qui a amené une diminution importante de la mortalité. Dès 1946, on a cherché à compenser les déperditions de potassium.

Après avoir décrit les mécanismes du drame métabolique de l'acidose diabétique, nous avons étudié le rôle du glucose et du fructose dans le traitement de ces états ainsi que les problèmes que posent les déperditions d'eau et d'électrolytes.

Nous avons décrit un traitement type dont nous avons étudié les effets chez 9 malades atteints d'acidose diabétique.

Zusammenfassung

Die diabetische Azidose bewirkt nicht nur eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels, sondern ebenfalls eine schwere Dehydratation mit Verlust von Natrium, Chlor, Kalium, Phosphor, Magnesium und Kalzium. Die Insulinbehandlung suchte in erster Linie die Hyperglyzämie sowie Azidose zu korrigieren. Mit dieser Methode betrug die Mortalität noch immer 20 %. Seit 1937 wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen, diesen Patienten Wasser und Chlor in genügender Menge zuzuführen, was eine weitere bedeutende Verminderung der Mortalität zur Folge hatte. Seit 1946 versucht man den Kaliumverlust zu kompensieren.

Nach Beschreibung der Mechanismen der Stoffwechselstörungen in der diabetischen Azidose haben wir sowohl die Bedeutung der Glukose und Fruktose in der Behandlung solcher Zustände untersucht als auch die Probleme, die der Verlust von Wasser, Elektrolyten aufweist.

Wir haben eine Standardbehandlung beschrieben, deren Wirkungen wir an 9 Patienten mit einer diabetischen Azidose beobachtet haben.

Bibliographie

1. Blum: Bull. Soc. Med. Hôp., Paris, 44, 1731, 1928.
2. Nabarro: Brit. M. J. 4918, 902-4, 1955.
3. Boulín: J. méd. de Lyon, 36, 199-26, 1955.
4. Talbot, Kerrigan, Crawford, Cochran et Terry: New Engl. J. of. Med., 252, 898-906, 1955.
5. Alves, Gomes: Comptes rendus des séances de la société de biologie et de ses filiales, 148, 1709-11, 1954.
6. Lichwitz et Parlier: Concours médical, 77, 1503-11, 1955.
7. Uhry, Duizend et Heronice: Bul. Soc. Méd. Hôp., Paris, 71, 478-82, 1955.

8. Root: J. of Chronic Diseases, 2, 121-35, 1955.
9. Beatty et West: J. of Biol. Chem., 215, 661-8, 1955.
10. Renold et Thorn: Am. J. of Med., 19, 163-8, 1955.
11. Scribner, Fremont-Smith et Burnell: J. Clin. Invest., 34, 1276-85, 1955.
12. Klotz, Chimenes et Raverdy: Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 71, 696-7, 1955.
13. Lipsky, Opler, Rubini, van Eck et Gordon: J. Clin. Invest., 33, 1269-76, 1954.
14. Runyon et Kantor: J. Lab. Clin. M., 44, 400-2, 1954.
15. Sanders, Cohen et Gott: South. Med. J., 47, 1102-7, 1954.
16. Beaser: New Engl. J. of Med., 251, 695-8 et 737-43, 1954.
17. Mach: Schweiz. med. Wschr., 83, 30, 1953.
18. Seldin et Tarail: J. Clin. Invest., 29, 552, 1950.
19. Peters: Yale J. Biol., 27, 152-67, 1954.
20. McArthur, Smart, McLachlan, Terry, Horting, Gautier, Godley, Swallow, Simeone, Zygmuntowicz, Christo, Crepeaux, Point et Penson: J. Clin. Invest., 33, 420-51, 1954.
21. Taylor: Lancet (Londres), 1, 639-42, 1954.
22. Langeron, Barby et Berger: J. des Sciences méd. de Lille, 72, 99-103, 1954.
23. Runyon et Kantor: J. Laborat. Clin. M., 43, 615-9, 1954.
24. Larett et Snipper: J. Nutrition, 52, 525-40, 1954.
25. Hartmann, Wohltmann et Hartmann: J. Pediat., St. Louis, 45, 27-50, 1954.
26. Giraud et Orsini: Pédiatrie, 9, 137-45, 1954.
27. François et Ruiton-Ugliengo: Presse méd., 62, 867-9, 1954.
28. Fasoli, Glassman et Magid: Proc. Soc. Exp. Biol., NY, 86, 298-301, 1954.
29. Deuil R.: Vie. méd. Paris, 35, 701-5, 1954.
30. Lestradet: Vie. méd. Paris, 35, 707-712.
31. Mach: XXV^e congrès français de méd., Masson éd., Paris, 1938.
32. Darragh, Womersley et Meroney: J. Clin. Invest., 32, 1214-21, 1953.
33. Rosecan et Daughaday: J. Clin. Invest., 33, 49-56, 1954.
34. Zieve et Hill: J. Laborat. Clin. Med., 43, 107-112, 1954.
35. Beaser: New Engl. J. of Med., 247, 397-403, 1952.
36. Gardner, Talbot, Cook, Berman et Conception: J. Lab. and Clin. Med., 35, 592-602, 1950.
37. Mackler, Lichtenstein et Guest: Am. J. Physiol., 166, 191-198, 1951.
38. Butler: New. Engl. J. of Med., 243, 638-659, 1950.
39. Martin et al.: J. A. M. A., 147, 24-30, 1951.
40. Nadler, Bellet, Gazes et Steiger: J. Lab. and Clin. Med., 35, 842-853, 1950.
41. Elkinson et Tarail: Am. J. of Med., 9, 200-207, 1950.
42. Harwood R.: E. E. J. of M., 245, 1-8, 1951.
43. Collen: Arch. Int. Med., 70, 347-368, 1942.
44. Guest et Rappaport: Proc. Am. Diabetes A., 7, 97-115, 1947.
45. Achley et Loeb: J. Clin. Invest., 12, 297-326, 1933.

46. Joslin E.-P. et al.: The treatment of diabetes mellitus, Philadelphia, Lea & Febiger, 861 p., 1946.
47. Franks, Berris, Kaplan et Myers: Arch. Int. Med., 80, 739-762, 1947.
48. Lee, Nardoo et Torrens: Brit. Med. J. I, 1, 565-568, 1949.
49. Butler: Tr. A. Am. Physicians, 60, 102-109, 1947.
50. Butler: Am. Pract., 2, 606, 1948.
51. Root: J. A. M. A., 127, 557-564, 1954.
52. Holler: J. A. M. A., 131, 1186-1189, 1946.
53. Frenkel, Groen et Willebrande: Arch. Int. Med., 80, 728-738, 1947.
54. McCance et Widdowson: The chemical composition of foods. Chemical Publishing Company, Brooklyn, New York, 1947.
55. Stutzman et Amatuzio: J. Lab. and Clin. Med., 41, 215-219, 1953.
56. Arkawa, Felts et Harrell: J. Clin. Invest., 32, 15-21, 1953.
57. Hazards in treating diabetic acidosis. Lancet, 1, 549-50, 1955.
58. Guest, Mackler et Knowles: Diabetes, 1, 276, 1952.
59. Martin, Westover, Simonsen et Mehl: Calif. Med. J., 72, 133, 1950.
60. Stephens: Ann. Int. Med., 30, 1272, 1949.
61. Nabarro, Spencer et Stowers: Quart. J. Med., 21, 225, 1952.
62. Sprague et Power: J. A. M. A., 151, 970, 1953.
63. Joslin E.-P. et al.: The treatment of diabetes mellitus, 9th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1952.
64. Goldner: Amer. J. Diag. Dis., 18, 235, 1951.
65. Lawrence: Brit. M. J., 373, 1951.
66. Cori, Cchoa et Cori: Biochem. et Biophys. A. C. T. A., 7, 304, 1951.
67. Seldin et Tarail: J. Clin. Invest., 29, 552, 1950.
68. Peters: Metabolism, 1, 223, 1952.
69. Danowski, Peters, Rathbun et Quasnock: J. Clin. Invest., 28, 1949.
70. Dolger, Kupfer, Bookman et Carr: J. Clin. Invest., 32, 562, 1953.
71. Miller, Murphy, Graig et Woodward: Studies in experimental diabetic acidosis. Comparison of the effect of fructose and glucose in the initial hours of treatment. Presented at the 13th annual meeting, Amer. Diabetes Ass., New York, 30 mai 1953.
72. Mackler et Guest: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 83, 327, 1953.
73. Miller, Drucker, Owens, Craig et Woodward: J. Clin. Invest., 31, 115, 1952.
74. Miller, Craig, Woodward, Owens et Drucker: J. Clin. Invest., 31, 650, 1952.
75. Craig, Miller, Woodward et Drucker: Am. J. Med., 14, 500, 1953.
76. Daughaday et Weichselbaum: Metabolism, 2, 459, 1953.
77. Peters: Yale J. Biol. and Med., 17, 705, 1945.
78. Tolstoi: Med. Clinics N. Am., 36, 767, 1952.
79. Martin et Wick: J. Clin. Invest., 22, 235, 1943.
80. Plattner: Helv. Med. Acta Suppl., 23, 1-71, 1949.
81. Webster, Henrickson et Carrie: Ann. Surg., 132, 779-85, 1950.

82. *Henrickson*: Am. J. Physiol., 164, 263-273, 1951.
83. *Eiman et al.*: Ann. Surg., 136, 635-642, 1942.
84. *Beal, Smith et Frost*: Surg., 33, 721-30, 1953.
85. *Seltzer et Conn.*: J. Mich. Med. Soc., 52, 1095-99, 1953.
86. *Kydd*: J. Clin. Invest., 12, 1169, 1933.
87. *Danowski, Winkler et Peters*: Yale J. Biol. and Med., 18, 405-17, 1946.
88. *Butler*: A. C. T. A. Pediat. Scand., 38, 59-69, 1949.
89. *Stettens*: J. A. M. A., 132, 373, 1946.
90. *Stettens et Boxer*: J. Biol. Chem., 156, 271, 1944.
91. *Keiding, Mann, Root, Howry et Marble*: Diabetes, 1, 434, 1952.
92. *Best et Taylor*: The physiological basis of medical practice. 5th edition. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 134, 1950.
93. *Hedon*: J. de Phys. et de Path. Gen., 25, 1-16, 1927.
94. *Soskin et Lévine*: Am. J. of Physiol., 20, 761-70, 1937.
95. *Mirsky et Heiman*: Am. J. of Physiol., 118, 290-296, 1937.
96. *Peters*: Am. J. of Digest Disease, 13, 127-30, 1946.
97. *Sunderman*: Am. J. Med. Sc., 205, 102-14, 1943.
98. *Sunderman, Austin et Williams*: J. Clin. Invest., 11, 1261-71, 1932.
99. *Nadler, Bellet, Reinhold et Lanning*: Am. J. Med. Sc., 218, 308-17, 1949.
100. *Franks, Berris, Kaplan et Meyers*: Arch. Int. Med., 81, 42-55, 1948.
101. *Sunderman*: Am. J. Physiol., 122, 782-87, 1938.
102. *Murphy et Purtell*: Am. J. Digest., Dis., 10, 103-07, 1943.
103. *Boyer, Larder et Phillips*: J. Biol. Chem., 146, 673-82, 1942.
104. *Baldwin*: Dynamic aspects of Biochem., Macmillan Co., New York, 457 p.
105. *Bondy, Bloom, Whitner et Farrar*: J. Clin. Invest., 28, 1126-33, 1949.
106. *McArthur, Hartning, Smart et Talbot*: J. Clin. Invest., 29, 832, 1950.
107. *Keith, Burchell et Bagenstoss*: Am. Heart J., 27, 817-44, 1944.
108. *Finch, Sawyer et Flynn*: Am. J. Med., 3, 337-52, 1946.
109. *Stewart, Shepard et Harger*: Am. J. Med., 5, 821-27, 1948.
110. *Trail*: Am. J. Med., 5, 828-37, 1948.
111. *Nadler, Bellet et Lanning*: Am. J. Med., 5, 838-48, 1948.
112. *Martin et Wertman*: J. Clin. Invest., 26, 217-28, 1947.
113. *Butler*: Am. Pract., 2, 610, 1948.
114. *Kety, Polis et Nadler*: J. Clin. Invest., 27, 500-10, 1948.
115. *Butler*: New Engl. J. Med., 220, 827-34, 1938.
116. *Butler et Talbot*: New Engl. J. Med., 231, 621-28, 1944.
117. *Shock et Hastings*: J. Biol. Chem., 112, 239-62, 1935.
118. *Hartmann et Erganian*: J. Pediat., 31, 274-99, 1947.
119. *Guest*: Am. J. Med., 7, 630-46, 1949.
120. *Almy, Swift et Tolstoï*: J. A. M. A., 129, 863-68, 1945.
121. *Sprague*: M. Clin. N. Am., 31, 445-55, 1947.
122. *Rabinowitch, Fowler et Bensley*: Ann. Int. Med., 12, 1403-28, 1939.

123. *Fenn*: *Physiol. Rev.* 20, 377-415, 1940.
124. *Butler*: *J. Pediat.*, 3, 84-92, 1933.
125. *Elkinton et Winkler*: *J. Clin. Invest.*, 23, 93-101, 1944.
126. *Darrow*: *J. Pediat.*, 28, 515-40, 1946.
127. *Darrow, Pratt, Flett, Gamble et Wiese*: *Pediat.*, 3, 129-56, 1949.
128. *Butler, Talbot, Crawford, McLachlan et Appleton*: *Am. J. Dis. Child.*, 27, 481-86, 1946.
129. *Mudge et Vislocky*: *J. Clin. Invest.*, 28, 482-86, 1949.
130. *Darrow*: *New Engl. J. Med.*, 242, 978-983, 1014-18, 1950.
131. *Darrow et Pratt*: *J. A. M. A.*, 143, 365-432, 1950.
132. *Peters, Kydd, Eisman et Hald*: *J. Clin. Invest.*, 12, 377-91, 1933.
133. *Butler*: *Pediat.*, 2, 1948, 1948.
134. *Nelson, Greisheimer, Oppenheimer et Robinson*: *Am. J. Dis. Child.*, 72, 447-50, 1946.
135. *Weichselbaum, Margraf et Elman*: *Metabolism*, 2, 434, 1953.
136. *Meneloff et Weichselbaum*: *Metabolism*, 2, 450, 1953.
137. *Stuhlfaut*: *Med. Klin.*, 47, 173, 1952.
138. *Renold, Hastings et Nesbett*: *J. Biol. Chem.*, 209, 687, 1954.
139. *Cori*: *J. Biol. Chem.*, 70, 577, 1926.
140. *Chernick et Chaikoff*: *J. Biol. Chem.*, 188, 389, 1951.
141. *Smith, Ettinger et Seligson*: *J. Clin. Invest.*, 32, 273, 1953.
142. *Helmreich, Goldschmidt, Lamprecht et Ritzl*: *Zschr. f. Physiol. Chem.*, 292, 184, 1953.
143. *Reinecke*: *Am. J. of Physiol.*, 141, 669, 1944.
144. *Bollma et Mann*: *Am. J. Physiol.*, 96, 683, 1931.
145. *Lévine, Goldstein, Huddlestun et Klein*: *Am. J. Physiol.*, 163, 163, 1950.
146. *Lichtman*: *Diseases of liver, gall bladder and bile ducts*, Philadelphia, Lea & Febiger, p. 279, 1949.
147. *Reymond, Wild, Djelali, Frei et Beraud*: *Schweiz. med. Wschr.*, 85, 325, 1955.
148. *Pletscher, Fahrlander et Staub*: *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 9, 46, 1951.
149. *Hers*: *J. Biol. Chem.*, 214, 373, 1955.
150. *Mackler et Guest*: *Am. J. Physiol.*, 174, 487, 1953.
151. *Pletscher*: *Helv. Med. Acta*, 20, 100, 1953.
152. *Renold, Hastings, Nesbett et Ashmore*: *J. Biol. Chem.*, 213, 135, 1955.
153. *Stetten, Fields*: Private communication.
154. *Duncan*: *Diseases of Metabolism*. 3rd ed., The W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1952.

